

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

- 事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices
- 補助事業課題名：(日本語) 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究
(英語) Studies on crude drugs and their products for standardization and for assurance of their quality, efficacy and safety and for their international harmonization
- 補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 袴塚高志
所属 役職 氏名：(英語) Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, Head, Takashi Hakamatsuka,
- 実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日
- 分担研究 (日本語) 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保に関する研究
分担課題名：(英語) Studies on crude drugs and their products for standardization and for assurance of their quality, efficacy and safety
- 補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部長 袴塚高志
所属 役職 氏名：(英語) Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, National Institute of Health Sciences, Head, Takashi Hakamatsuka,
- 分担研究 (日本語) 生薬中の不純物の実態調査に関する研究
分担課題名：(英語) Studies on the investigation of the contaminant of the crude drug
- 補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究官 鎌倉 浩之
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, Senior Resercher, Hiroyuki Kamakura
- 分担研究 (日本語) 生薬中の不純物の分析法に関する研究

分担課題名： (英 語) Studies of analytical methods for the impurities detected in crude-drugs

補助事業分担者 (日本語) 東京都健康安全研究センター 主任研究員 中嶋 順一

所属 役職 氏名： (英 語) Tokyo Metropolitan Institute of Public Health, Senior researcher, Jun' ichi Nakajima

分担研究 (日本語) TLC 試験法に関する研究

分担課題名： (英 語) Studies on crude drug identification tests by TLC

補助事業分担者 (日本語) 慶応義塾大学 薬学部 教授 木内 文之

所属 役職 氏名： (英 語) Faculty of Pharmacy, Keio University, Professor, Fumiyuki Kiuchi

分担研究 (日本語) 生薬の国際調和に関する研究

分担課題名： (英 語) Research on international harmonization on crude drugs

補助事業分担者 (日本語) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 薬用植物資源研究センター

センター長 川原 信夫

所属 役職 氏名： (英 語) National Institutes of Biomedical Innovation, Health and Nutrition, Research Center for Medicinal Plant Resources, Head, Nobuo Kawahara

II. 成果の概要 (総括研究報告)

本研究は、我が国で医薬品として使用される生薬や生薬製剤 (漢方製剤を含む) について、公定書収載レベルの規格化と、品質・有効性・安全性の確保について検討し、さらに、生薬資源の確保や生薬及び生薬製剤の国際化に対応するため、FHH (Western Pacific Regional Forum for the Harmonization of Herbal Medicines) をプラットフォームとする国際調和活動に貢献するものである。

生薬及び生薬製剤の規格化に関する研究

漢方処方の原案作成ワーキンググループを運営し、第 17 改正日本薬局方 (日局) 第一追補の新規収載処方として、五苓散エキスの日局収載原案を日本薬局方原案審議委員会生薬等委員会 (生薬等委員会) に提案した。既収載品目の改定では、第 17 改正日局におけるグリチルリチン酸定量法の変更に対応し、既収載のカンゾウ含有 24 処方のグリチルリチン酸定量法及びその規格を見直すとともに、防風通聖散エキスのカッセキの確認試験法を検討し、それぞれの日局収載原案を生薬等委員会に提案した。17 局以降の収載候補品目のうち、白虎加人参湯と呉茱萸湯に絞って検討を進めた。

また、日局に薄層クロマトグラフィー (TLC) による確認試験が規定されていない生薬について、TLC による確認試験法を検討した。今年度は、前年度からの継続検討品目も含め、コウカ、カロコン、キキョウ、ゴシユコ、チョウジ、ボウイについて TLC による確認試験法案を作成するとともに、市場流通生薬を用いてその妥当性を検証した。

さらに、日本国内に流通する日局規格品オウレンについて、産地及び基原種の異なる試料を収集し、抽出液の LC/MS 分析と多変量解析により成分比較を行った。日本産と中国産の比較では、中国産オウレンにより多く含まれる成分として既知の 3 化合物が検出された。LC/MS データを用いた多変量解析により、日本国内に流通する日局規格品オウレンの成分化学的多様性を確認することができた。

生薬及び生薬製剤の有効性と安全性の確保に関する研究

単味生薬エキス製剤の研究班会議を平成 28 年度は 4 回開催した。平成 27 年 12 月 25 日に発出された「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて（薬食審査 1225 第 6 号）」へ追加で記載する単味生薬エキス候補として選別された、一般用医薬品としての承認前例のある単味生薬エキスについて、その規格設定に向けて、確認試験法及び定量法の試案を作成し、またその可用性を実証的に検討した。

また、漢方医薬学の専門家の協力を得て、現行の一般用漢方製剤承認基準に関する見直しの審議を行い、処方名の変更、効能・効果の追加や、新規処方の追加等に関する意見を得ることができた。

さらに、漢方製剤の同等性に関する研究の一環として、八味地黄丸の構成生薬であるタクシャに含まれる Alisol 類の胃液中での挙動について検討した。その結果、酸性条件下でエステル結合の置換や加水分解等の反応が起きていることが推定された。

生薬及び生薬製剤の品質確保に関する研究

生薬の不純物量の適切な管理を目的に、不純物としての重金属含量の実態調査を行った。当帰芍薬散、半夏瀉心湯、乙字湯、葛根湯加川芎辛夷、大柴胡湯及び麻黄湯の 6 処方エキスの水銀、鉛、カドミウム及びヒ素の含量を調べた。

また、目視により判定する重金属試験法の定量性について、吸光度測定法および分光学的測定法により評価した。硫化ナトリウム試液で呈色させた検液を分光光度計及び分光測色計で測定し、同時に撮影も行った。呈色結果を写真で残すことにより、重金属の濃度の差による呈色の差がわずかであることを客観的に示した。Pb を対象とした場合、400nm の吸光度、分光測色計の明度 L*及び色座標 b*に定量性が示唆された。吸光度や分光測色計の b*から、Cu の共存が Pb の呈色に影響することを客観的に示した。

さらに、定量 NMR の利用に関する研究として、吸湿性試薬であるギンセノシド Rg1 用い、調湿を行って純度の値付をする操作について検討を行い、そのような規定を行うには、①なるべく長く、恒温で調湿したデシゲーター中に保管し、②指定した温度条件で秤量、その際できるだけ調湿し、③高感度で qNMR を測定、④水分含量の少ない重水素化溶媒を用いることが重要であることを示した。また、既に qNMR で純度が値付けされて販売されている試薬を購入し、異なった湿度下で秤量した結果、純度が湿度に伴って変化することを確認した。さらに、非吸湿性試薬であるシノメニン、10-ヒドロキシ-2-(E)-デセン酸、フェルラ酸について定量シグナルを決定し、バリデーション実験を行った結果、試薬として販売可能であることが示された。

生薬及び生薬製剤の国際調和に関する研究

生薬の国際調和に関する研究の一環として、中国をホスト国として中国南寧市で開催された第 14 回 FHH Standing Committee 会議に出席し、各メンバー国における生薬並びに生薬製剤の規制の現状並びに Nomenclature and Standardization、Quality Assurance and Information 及び Adverse Drug Reaction に関する 3 つの Sub-committee の活動状況について情報収集を行った。また、我が国における活動の成果として、中華人民共和国薬典、香港特別行政区の香港中薬材標準、そして日局（及び局外生規）の各薬局方に共通して記載される生薬の確認試験法(TLC)の比較表を作成し、本会議で報告した。

Studies on crude drugs and their products for standardization

Working group for draft monographs of Kampo formulas was held 5 times in this year. Draft new monographs of Goreisan Extract was discussed and provided to the Japanese Pharmacopoeia Committee on Crude Drugs. According to the revision of assay for glycyrrhizin content on JP17, revised drafts of assay and specification of glycyrrhizin contents for 24 Kampo formulas which contain Glycyrrhiza Radix were discussed and provided to the Japanese Pharmacopoeia

Committee on Crude Drugs. Additional revision draft of identification test for Bofutsushosan Extract targeting for Kasseki was also provided. As newly listing candidates on JP18, monograph drafts of Byakkokaninjinto Extract and Gosyuyuto Extract were discussed.

Identification methods using thin-layer chromatography (TLC) were developed for the crude drugs for which identification test by TLC is not available in the Japanese Pharmacopoeia (JP). Identification methods by TLC were established for Safflower, Trichosanthes Root, Platycodon Root, Euodia Fruit, Clove and Sinomenium Stem and Rhizome. Validity of the methods was confirmed for representative crude drugs in the market.

Commercial COPTIDIS RHIZOMA crude drugs of JP grade which were cultivated in China and Japan were purchased for chemical analysis using LC/MS and multivariate analysis. Comparison of Japanese v. s. Chinese products revealed 3 compounds which were specific to Chinese ones.

Studies on crude drugs and their products for efficacy and safety assurance

Working group meeting for standardization of single crude drug extract products was held 4 times in this year. As newly listing candidates on standardization of single crude drug extract products, 11 items were discussed. Drafts of identification method and assay method (quantitative method) of the items were made, and their availability were also investigated.

We discussed about review and reform of current approval standards for OTC Kampo formulation in cooperation with the experts. The experts made several suggestions of changing the name of Kampo formulas, additional medical claims and additional formulations.

The behavior of alisols, the main constituents of Alismatis Rhizoma that composes hachimijiogan extract, was examined in gastric juice. We observed that alisols easily suffered from the substitution and/or hydrolysis in the acidic condition.

Studies on crude drugs and their products for quality assurance

The investigation on the contamination of the crude drug with heavy metals was carried out for the quality control of the crude drug. About six extracts based on Kampo formula, tokishakuyakusan, hangeshashito, otujito, kakkonntokasekyushinni, daisaikoto and maoto, examination for the contamination with Hg, Pb, Cd and As were carried out.

Quantitative performance of the limit test for heavy metals by visual contact is evaluated with spectrophotometric and colorimetric method. Solutions of various heavy metals reacted with Sodium Sulfide TS were measured at the same time by spectrophotometer or color meter, and taken pictures. Photographs of color reaction presented difference in concentration of heavy metals gave modest difference in color, objectively. Only in Lead (Pb), absorbance of 400 nm, lightness (L*) and color co-ordinate (b*, yellow-blue) suggested good quantitative linearity. Absorbance and b* suggested that coexistence with Copper (Cu) influenced color reaction of Pb, objectively.

We investigated how to control purity of a hygroscopic reagent by using its humidity conditioning before qNMR. As the model compound ginsenoside Rg1 was used. The results showed that it was important to keep the following four conditions: keeping it in humidity controlling desiccator as long as possible at constant temperature, weighing at the designated temperature condition if possible under controlling humidity, measuring qNMR with a high sensitivity probe, and using a deuterated solvent hardly containing water. Furthermore, we confirmed that the purity of a commercial reagent having a purity value determined by qNMR varied according

to the humidity at weighing when the reagent was weighed under different humidity conditions. In addition, we determined the target signals for qNMR of sinomenine, 10-hydroxy-2-(E)-decenoic acid and ferulic acid which are non-hygroscopic compounds and did their validation experiments. As the results, these compounds are vendible as reagents with their purity values.

Studies on international harmonization on crude drugs and their products

As a part of research on international harmonization on crude drugs, we have attended the 14th meeting of FHH Standing Committee held in Nanning, China. We have gathered information on up-to-date status on regulation of crude drugs and herbal medicines, and also, information on reports made by member countries on three sub-committees, Nomenclature and Standardization, Quality Assurance and Information, and Adverse Drug Reaction. In addition, we have accomplished construction of comparative table on identification methods (TLC method) between Japanese Pharmacopoeia, Chinese Pharmacopoeia, and Hong Kong Chinese Materia Medica Standards and reported at the 14th meeting.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文等一覧 (国内誌 3 件、国際誌 0 件)

1. 佐藤(増本)直子, 糸田幸恵, 内山奈穂子, 袴塚高志, 薄層クロマトグラフィー及び高速液体クロマトグラフィーを用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法—平成 27 年薬生審査 1225 第 6 号通知「生薬のエキス製剤の製造販売承認申請に係るガイダンスについて」の適用例について—, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 2017, 48(3), 186-94.
2. 合田幸広, 第 18 改正日本薬局方原案作成要領, 6. 核磁気共鳴スペクトル測定法による定量 NMR (qNMR) を用いる場合の記載例; 日本薬局方フォーラム, 2016, 25(4), 730-731.
3. Hakamatsuka T: Marketing Approval of Ethical Kampo Medicines (医療用漢方製剤の承認申請について). YAKUGAKU ZASSHI, 2017, 137(2), 163-165.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 天然物医薬品の品質確保に資する公定規格と承認基準・ガイドラインについて、口頭、袴塚高志、第 36 回家庭薬開発研究シンポジウム、2017/2/13、国内
2. Topics in the Revision of Japanese Pharmacopoeia 17th Edition、口頭、Hakamatsuka T、14th meeting of FHH Standing Committee、2016/12/6、国外
3. Systems for Quality Assurance of Kampo Medicine in Japan、口頭、Hakamatsuka T、The 5th International Conference on the Modernization of Traditional Chinese Medicine、2016/10/24、国外
4. 局方生薬に関する最近の話題と食薬区分について、口頭、袴塚高志、第 32 回生薬に関する懇談会、2016/12/3、国内
5. 生薬・漢方製剤に関する最近の話題、口頭、袴塚高志、第 45 回生薬分析シンポジウム、2016/11/18、国内
6. TLC 及び HPLC を用いた単味生薬エキス製剤の品質確保に資する評価法—平成 27 年薬生審査 1225 第 6 号通知の適用例について—、ポスター、佐藤(増本)直子、糸田幸恵、内山奈穂子、合田幸広、袴塚高志、第 2 回次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム 2016/9/17、国内
7. 八味地黄丸エキス製剤及び湯剤の同等性に関する研究 (3)、ポスター、堀井周文、小此木明、高橋隆二、鎌倉浩之、袴塚高志、合田幸広、第 33 回和漢医薬学会学術大会、2016/8/28、国内

8. 漢方エキス中のヒ素, カドミウム, 水銀及び鉛について (第3報)、ポスター、鎌倉浩之, 細江潤子, 袴塚高志, 合田幸広、第63回日本生薬学会年会、2016/9/24、国内
9. 漢方エキス中のヒ素, 水銀, 鉛及びカドミウムについて (第4報)、ポスター、鎌倉浩之, 細江潤子, 袴塚高志, 合田幸広、日本薬学会第137年会、2017/3/26、国内
10. 重金属試験法における比色法と分光学的測定法の比較検証, ポスター, 鈴木淳子, 中嶋順一, 植村望美, 内本勝也, 高橋美佐子, 清水雅子, 守安貴子, 保坂三継, 菊地祐一, 圖師玲子, 柳本佳子, 鎌倉浩之, 袴塚高志, 日本薬学会第137年会, 2017/3/26, 国内.
11. 生薬・薬用植物に関する国際調和に向けた各国薬局方の比較研究ー日本薬局方と中国薬典及び香港中薬材標準の生薬確認試験法(TLC)の比較ー, ポスター, 河野 徳昭, 木内文之, 合田幸広, 袴塚高志, 川原信夫, 日本薬学会第137回年会 (仙台), 2017/3/26, 国内.
12. 生薬の標準化と NMR の利用, 口頭, 合田幸広, 理化学研究所 NMR 天然物関連シンポジウム 2016/7/19, 国内
13. 日本薬局方における定量 NMR, 口頭, 合田幸広, 日本生薬学会第63年会シンポジウム I 「定量 NMR から見えてくる世界」, 2016/9/24, 国内.
14. 吸湿性試薬の定量 NMR, ポスター, 合田幸広, 細江潤子, 杉本直樹, 末松孝子, 三浦 亨, 山田裕子, 鈴木裕樹, 勝原孝雄, 五十嵐靖, 西村浩昭, 菊地祐一, 山下忠俊, 日本生薬学会第63年会, 2016/9/25, 国内.
15. Implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia (JP), Oral, Yukihiro Goda, qNMR Summit 2016, US Pharmacopoeial Convention, Rockville MD, 2016/10/6, 国外.
16. 第17改正日本薬局方における生薬関連の話題, 口頭, 合田幸広, 平成28年度日本生薬学会関西支部秋期講演会, 2016/10/24, 国内
17. 日本薬局方における定量 NMR と今後の展望, 口頭, 合田幸広, 和光 presents 定量 NMR セミナー「医薬品・食品・化学品の新しい定量法とその展望」, 2016/11/29, 国内.
18. “Application of quantitative ^1H NMR to the hygroscopic reagents,” Takako Suematsu, Junko Hosoe, Naoki Sugimoto, Yuko Yamada, Toru Miura, Hiroki Suzuki, Takao Katsuhara, Yasushi Igarashi, Hiroaki Nishimura, Yuichi Kikuchi, Tadatoshi Yamashita, Yukihiro Goda, Poster, 5th Annual Practical Application of NMR in Industry Conference 2017/2/21, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 漢方製剤の品質確保に資する標準化と製造管理、袴塚高志、国立保健医療科学院 院外研修プログラム、2016/11/9、国内
2. 日局17における生薬関係の改正内容について、合田幸広、第16回日本薬局方における研修会(東京)、2016/10/14、国内.
3. 日局17における生薬関係の改正内容について、合田幸広、第16回日本薬局方における研修会(大阪)、2016/10/20、国内.

(4) 特許出願

なし

平成28年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名：(日本語) 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究
(英語) Studies on crude drugs and their products for standardization and for assurance of their quality, efficacy and safety and for their international harmonization

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広
所属 役職 氏名：(英語) Yukihiro Goda, Head, Division of Drugs, National Institute of Health Sciences (NIHS)

実施期間：平成28年4月1日～平成29年3月31日
分担研究 (日本語) 定量NMRの利用に関する研究
分担課題名：(英語) Studies for utilization of quantitative NMR
補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長 合田幸広
所属 役職 氏名：(英語) Yukihiro Goda, Head, Division of Drugs, NIHS

II. 成果の概要(総括研究報告)

補助事業代表者：袴塚高志総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文等一覧(国内誌 1件、国際誌 0件)
- 第18改正日本薬局方原案作成要領, 6. 核磁気共鳴スペクトル測定法による定量NMR (qNMR) を用いる場合の記載例; 日本薬局方フォーラム, 2016, 25(4), 730-731.
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- 生薬の標準化とNMRの利用, 口頭, 合田幸広, 理化学研究所NMR天然物関連シンポジウム 2016/7/19, 国内
 - 日本薬局方における定量NMR, 口頭, 合田幸広, 日本生薬学会第63年会シンポジウムI 「定量NMRから見えてくる世界」, 2016/9/24, 国内.
 - 吸湿性試薬の定量NMR, ポスター, 合田幸広, 細江潤子, 杉本直樹, 末松孝子, 三浦亨,

山田裕子, 鈴木裕樹, 勝原孝雄, 五十嵐靖, 西村浩昭, 菊地祐一, 山下忠俊, 日本生薬学会第 63 年会, 2016/9/25, 国内.

4. Implementation of qNMR in the Japanese Pharmacopoeia (JP), Oral, Yukihiro Goda, qNMR Summit 2016, US Pharmacopoeial Convention, Rockville MD, 2016/10/6, 国外.
5. 第 17 改正日本薬局方における生薬関連の話題, 口頭, 合田幸広, 平成 28 年度日本生薬学会関西支部秋期講演会, 2016/10/24, 国内
6. 日本薬局方における定量 NMR と今後の展望, 口頭, 合田幸広, 和光 presents 定量 NMR セミナー「医薬品・食品・化学品の新しい定量法とその展望」, 2016/11/29, 国内.
7. “Application of quantitative ^1H NMR to the hygroscopic reagents,” Takako Suematsu, Junko Hosoe, Naoki Sugimoto, Yuko Yamada, Toru Miura, Hiroki Suzuki, Takao Katsuhara, Yasushi Igarashi, Hiroaki Nishimura, Yuichi Kikuchi, Tadatoshi Yamashita, Yukihiro Goda, Poster, 5th Annual Practical Application of NMR in Industry Conference 2017/2/21, 国外

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 日局 17 における生薬関係の改正内容について, 第 16 回日本薬局方における研修会(東京), 合田幸広, 2016/10/14, 国内.
2. 日局 17 における生薬関係の改正内容について, 第 16 回日本薬局方における研修会(大阪), 合田幸広, 2016/10/20, 国内.

(4) 特許出願

なし

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業
(英語) Research on regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名： (日本語) 生薬及び生薬製剤の規格化と品質・有効性・安全性の確保並びに国際調和等に関する研究
(英語) Studies on standardization, maintaining quality, efficacy and safety, and international harmonization for crude drugs and crude drug products

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 主任研究官 政田さやか
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, Senior Researcher, Sayaka Masada

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 生薬及び生薬製剤の規格化と有効性・安全性に関する研究
分担課題名： (英語) Studies on standardization, maintaining quality, efficacy and safety for crude drugs and crude drug products

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 主任研究官 政田さやか
所属 役職 氏名： (英語) National Institute of Health Sciences, Division of Pharmacognosy, Phytochemistry and Narcotics, Senior Researcher, Sayaka Masada

II. 成果の概要（総括研究報告）

補助事業代表者：国立医薬品食品衛生研究所・生薬部・袴塚高志 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）

なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

なし

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

なし

(4) 特許出願

なし